Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Dick

Untersuchungen über das Melanom und seine Beziehung zum Naevus Pigmentosus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HELMUT KRÜGER
aus Hameln

8367

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W.Dick

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS MELANOM UND SEINE BEZIEHUNG ZUM NAEVUS PIGMENTOSUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Helmut Krüger
aus Hameln

D e k a n : Professor Dr.med. W.Schulte

Berichterstatter: Professor Dr.med. W.Dick

Inhalt

1. Geschichtliche Einleitung 1

2. Nomenklatur 2

3. Histologie 4

4. Häufigkeit 9

5. Lebensalter 10

6. Lokalisation 15

7. Ausgangspunkt 18

8. Therapie und Prognose 20

9. Bedeutung von einmaligen Traumen und rezidivierenden Mikrotraumen für die maligne Degeneration und Metastasierung 28

10. Zusammenfassung 32

11. Literatur 34

1. Geschichtliche Einleitung

In der Geschichte der Melanome steht natürlich seine dunkle Farbe als leitendes Prinzip im Vordergrund (melas = schwarz). Schon im Altertum kannte man unter dem Namen "melas", nach einer Beschreibung von CELSUS, eine Affektion, bei der es sich um Lentigines oder Naevi spili gehandelt haben mag; denn wie VIRCHOW schreibt ließ sich die Veränderung nach gewissen Vorbereitungen abreiben.

Als erster prägte LAENNEC 1860 den Begriff der Melanose. Darunter faßte er alle schwarzgefärbten, pathologischen Veränderungen in den Geweben, mit Ausnahme der schwarzen Lungentumoren, zusammen. Er differenzierte in eingekapselte, nicht eingekapselte, infiltrierte und frei an der Oberfläche der Organe abgelagerte Melanosen und sah sie als eine "espèce de cancer" an.

In Deutschland wurden pigmentierte Geschwülste auch als Melanosen bezeichnet, im Allgemeinen aber zu den Markschwämmen gerechnet. Erst Johannes MÜLLER verhalf der Auffassung LAENNEC's zum Durchbruch, indem er für die pigmentierten Geschwülste die Bezeichnung "Carcinoma melanodes" prägte.

CARLSWELL führte 1837 erstmals für die Gruppe der pigmentierten Tumoren den Begriff der Melanome ein, und VIRCHOW zerlegte daraufhin die Gruppe der Melanome in drei getrennte Gruppen: Das einfache Melanom, das Melanocarzinom und das Melanosarkom. Der Begriff des Melanoms beschränkte sich dabei ausschließlich auf die benignen melanotischen Tumoren, während das Melanocarzinom und das Melanosarkom die Gruppen der malignen melanotischen Geschwülste bildeten. Der Unterschied ist hier weniger ein klinischer als vielmehr ein histologischer, indem das Melanocarzinom mehr eine alveoläre Struktur mit großen, die Alveolen dicht ausfüllenden Zellen, aufweist, während das Melanosarkom eine bindegewebige Struktur mit netz- oder spindelförmigen

Zellen und mehr oder weniger pigmentloser Interzellularsubstanz zeigt.

Schon VIRCHOW beschreibt das Auftreten von amelanotischen oder zumindest wenig Pigment enthaltenden Melanomen und hebt hervor, daß auch die Pigmentierung im Tumor selbst selten an allen Stellen gleich stark ist.

Bald stellt sich auch die Frage nach der Genese der Melanome, und schon 1776 findet man bei PLENK in seiner "Doctrina de morbis cutanei" eine Form von Muttermälern erwähnt, die er als Naevus malignus bezeichnet. Später hat dann zunächst PAGET und dann besonders VIRCHOW auf den Zusammenhang zwischen Pigmentnaevus und malignem Melanom hingewiesen und dabei die Bedeutung von Traumen hervorgehoben.

Mit der Frage nach der Genese der malignen Melanome erhob sich dann auch die Frage nach der Entstehung der Pigmentnaevi. Die Meinungen der Autoren klafften hier von Anfang an weit auseinander. Bald wurde das Bindegewebe, bald die Lymph- und Blutgefäße, die Nerven oder das Epithel als Ausgangspunkt für die Naevusbildung angesehen.

2. Nomenklatur

Die Unsicherheit über die histologische Eingliederung des malignen Melanoms zeigt die verwirrende Anzahl von Synonyma wie zum Beispiel: Naevocarzinom, Melanoma sarkomatodes, malignes Chromatophorom, Melanocarzinom, Melanosarkom, malignes Melanom und Melanomalignom. Man beschränkt sich heute aber auf die Bezeichnung malignes Melanom oder einfach nur Melanom. Letztere Bezeichnung wird von manchen Autoren für jegliche Art von Tumoren gebraucht, deren Zellen die latente oder manifeste Eigenschaft, Pigment zu bilden, besitzen. Im Allgemeinen fallen aber unter den Begriff des Melanoms ausschließlich die malignen Pigmenttumoren.

Da die melaninbildenden Naevi in engem Zusammenhang mit dem Melanom stehen, soll auch auf sie gleich eingegangen werden. Naevi sind angeborene oder erst im späteren Leben auftretende, scharf umschriebene Dysplasien oder Fehlbildungen der Haut, die wesentlich durch die Farbe oder durch besondere Beschaffenheit der Oberhaut auffallen, und, einmal entstanden, im Allgemeinen unverändert bestehen bleiben (SCHOLZ). Aus dieser Gruppe der Hautanomalien interessieren besonders die pigmentbildenden Naevi: Der Naevuszellnaevus und die Lentigines. Diese beiden Arten werden besonders als möglicher Entstehungsort für das maligne Melanom angesehen.

Die Naevi spili oder Naevi pigmentosi sind die eigentlichen als Muttermäler bezeichneten Pigmentflecken. Meistens sind sie schon bei der Geburt vorhanden oder werden in den ersten Lebenstagen vom Pflegepersonal entdeckt. Sie sind meist in der Einzahl und ihre Farbe ist hellbraun oder graubraun. Am ehesten kann man sie mit der Farbe von Milchkaffee vergleichen (Café au lait - Naevi).

Die Lentigines sind kleine, nur selten über linsengroße, braune bis schwarzbraune Flecken, von denen bei genauerer Untersuchung jeder Mensch ein oder mehrere aufweist. Histologisch gleichen sie sehr den ersten Entwicklungsstadien der Naevi pigmentosi und werden auch im Gegensatz zu den erhabenen Pigmentnaevi als plane Form des zellulären Naevus geführt.

Die Naevi pigmentosi pilosi unterscheiden sich von den Lentigines nur durch ihre Behaarung. Die Haare sind meist stärker pigmentiert als die übrige Körperbehaarung; denn zu der stärkeren Pigmentation der Kutis und der Epidermis tritt hier noch eine stärkere Pigmentation und Wucherung der Matrixzellen des Haares. Diese Naevi können bis über handtellergroß werden oder sogar in seltenen Fällen ganze Körperregionen bedecken. So sind sie nicht selten über den ganzen Rücken ausgebreitet und werden deshalb dann als Tierfellnaevi bezeichnet.

Der blaue Naevus ist bei weitem nicht so häufig wie der gewöhnliche Pigmentnaevus. Er ist meist rundlich oval, leicht erhaben und von auffälliger blauer bis blauschwarzer Farbe. Häufig sind sie an den Extremitäten lokalisiert. Gewöhnlich neigt er nur wenig zur malignen Degeneration.

3. Histologie

Zunächst muß man zwischen melaninbildenden und melaninhaltigen Zellen streng unterscheiden. Erstere werden als Melanozyten bezeichnet, letztere als Chromatophoren, Melanophoren oder Melanophagen.

Ausgangspunkt für die benignen wie auch für die malignen Pigmenttumoren sind die Melanozyten. Sie liegen in der menschlichen Haut an der Epidermis - Kutis - Grenze zwischen die Zellen des Stratum basale eingeschoben und sind dort erst nach dem 3. Embryonalmonat zu finden (ZIMMERMANN und CORNBLEET). Die Funktion der Melaninbildung ist an das Ferment Tyrosinase gebunden, das sich nur in den Melanozyten nachweisen läßt. Hierdurch ist der Nachweis der Dopa-Reaktion nach BLOCH etwas in den Hintergrund getreten. Durch die Tyrosin-Tyrosinase-Reaktion wird das Melanin phasenweis unter Ablauf komplizierter, enzymatisch gesteuerter Vorgänge polymerisiert. Eine Klärung der genauen chemischen Struktur und die Aufstellung einer Strukturformel ist noch nicht gelungen. Die Melanozyten erscheinen als Dentritenzellen, die mit ihren Ausläufern bis in das Stratum Malphigi hinaufreichen. Oft sind sie so dicht aneinandergelagert, daß sie ein Synzytium vortäuschen, sie bleiben jedoch immer voneinander getrennt.

Wie schon erwähnt besteht eine weitgehende Meinungsverschiedenheit über die Herkunft der Naevuszellen. UNNA nimmt an, daß sie aus der Epidermis hervorgehen, nach STOCKENIUS sollen sie aus dem Mesenchym entstehen und nach MASSON aus dem Nervenendigungsapperat. Nach neuesten Forschungen an Kalt-

blütern liegen die Zellen des pigmentbildenden Systems, aus denen sich die Pigmentnaevi und Melanome entwickeln, embryologisch in der Neuralleiste und wandern erst im Laufe der Entwicklung in die Peripherie ab. Hieraus wird die universelle Organotropie erklärbar. So herrscht denn heute die Meinung vor, daß auch die menschlichen Melanozyten aus der Neuralleiste stammen. Dadurch bekommen die Theorien, die eine Abstammung der Naevi aus dem Nervengewebe beinhalten (SOLDAN, MASSON), naturgemäß mehr Bedeutung. SOLDAN deutet die Naevi als Neurofibrom der Nervenendausbreitung nach Verlust des Perineuriums und MASSON als Abkömmlinge eines neurogenen Zellsystems, FEYRTER sieht in ihnen neurogene Endotheliome der Haut.

Die grobgranulierten Melanophagen liegen in der Kutis und zeigen stets eine negative Dopa-Reaktion. Diese Zellen sind im Gegensatz zu den Melanozyten keine Pigmentbildner sondern nur Pigmentträger. Charakteristisch für sie ist ihre Fähigkeit, fremde Stoffe wie Melanin, Tusche und Zinnober zu phagozytieren und zu speichern.

Die histologische Einteilung der Naevi erfolgt je nach dem Sitz der Naevuszelle als epidermaler, epidermo-kutaner, als intrakutaner und als gemischter Naevus (compound nevi nach ALLEN). Neuere systematische Serienuntersuchungen ließen jedoch oft am selben Naevus Zellen in allen soeben erwähnten Schichten finden.

Im Allgemeinen wird angenommen, daß nur die junctional nevi (ALLEN), d.h. die Abtropfungs- oder Übergangsnaevi der Epidermis-Kutis-Zone, nie aber die intrakutanen Naevi zu Melanomen entarten können. Dies erscheint verständlich, wenn man annimmt, daß der Übergangsnaevus nur ein Stadium der Naevusentwicklung ist, und daß der epidermale Naevus erst durch die Abtropfung, den sog. Zellregen, zum gemischten und schließlich zum intrakutanen Naevus wird. Die Entartung wird eher beim sich im Übergangsstadium befindenden Naevus einsetzen als etwa im Stadium der ruhenden intrakutanen Naevus, also im Endstadium der Entwicklung.

Im Gegensatz dazu steht die Erfahrung, daß Kinder, deren Naevi fast durchweg eine junktionale Aktivität aufweisen, weitaus seltener ein Melanom entwickeln als Erwachsene (KALKOFF). Auch die Melanomentstehung aus ruhenden, dermalen Naevi wie auch aus Tierfellnaevi spricht gegen das ausschließliche Hervorgehen von Melanomen aus Junktionalnaevi.

ALLEN unterscheidet noch ruhende und aktive Übergangsnaevi. Der ruhende Naevus zeigt intraepidermale Zellnester, keine Interzellularbrücken und helles melaninbeladenes Plasma. Die Kerne sind oval und enthalten oft bei unregelmäßigem Chromatingerüst einen Nukleolus. Der aktive Naevus zeichnet sich durch Hyperchromie des Kernes, Zunahme des Kernvolumens und Mitosen aus. Eine starke Vakuolisierung und lymphozytäre Reaktion der Kutis vervollständigen das Bild. Diese Merkmale des aktiven Übergangsnaevus werden von anderen Autoren aber schon als Zeichen einer beginnenden malignen Entartung gewertet.

Die Übergänge vom Naevus zum Melanom sind also fließend. So sind, nach einer Darstellung von v.ALBERTINI, Naevi und Melanome histologisch keineswegs leicht voneinander zu trennen, und SCHREUS neigt zu der Ansicht, daß das Melanom die Entartung der normalen Naevuszellbildung sein könnte. Der enge Zusammenhang wird besonders deutlich, wenn man die Form des juvenilen Melanoms mit einbezieht. Es bietet unbedingt die äußeren Kennzeichen eines Melanoms, muß dagegen nach seinen biologischen Verhaltensweisen als eine benigne Form des Melanoms angesehen werden (ALLEN und SPITZ).

Die histopathologischen Veränderungen bei der Melanomentstehung spielen sich immer in der Epidermis oder Epidermis-Kutis-Grenze ab. Durch Loslösung runder Einzelzellen und ganzer Zellgruppen bilden sich teils intraepidermale, teils epidermokutane Zellnester. Das den Tumor umgebende Unterhautbindegewebe wird ödematös und zeigt eine starke lymphozytäre Reaktion. Das reaktionäre Infiltrat, das bis an die Epidermis-Kutis-Grenze und darüber hinaus vordringen kann,

und das bestehende Ödem läßt im Laufe der Melanomentwicklung die Basalmembran immer undeutlicher und schwerer abgrenzbar werden.

Von einzelnen epidermokutanen Zellballen oder global von der ganzen Übergangszone wuchern die Tumorzellen in zunehmendem Maße in die Kutis ein.

Obwohl die Melanomzellen sehr vielgestaltig sind, lassen sich histologisch zwei Haupttypen unterscheiden.

A) Die kugeligen, sphärischen Zellen sind verschieden groß und enthalten einen bläschenförmigen Kern, der in einem feinen Chromatingerüst ein oder mehrere Nukleolen beinhaltet. Es lassen sich auch zahlreiche Riesenzellen mit multiplen oder stark vergrößerten Kernen finden. Im Unterschied zum Naevus sind zwar Mitosen vorhanden, sie sind aber selten und meist atypisch. Das Melanin ist feinkörnig, diffus in den Zellen verteilt oder auch peripher angeordnet. Die sphärischen Zellen schließen sich oft zu alveolären Zellverbänden zusammen, die durch feine Bindegewebszüge voneinander getrennt werden.

B) Die Zellen des zweiten Typs sind spindelförmig, länglich und besitzen ein oder mehrere dendritenartige Fortsätze. Sie sind von verschiedener Größe, und auch hier zeigt der Kern ein oder zwei Nukleolen. Im Gegensatz zu den sphärischen Zellen, die oft nur sehr wenig Pigment enthalten, sind sie meist reich an Melanin. Im Laufe der Melanomentwicklung schließen sie sich gern zu faszikulären Strängen zusammen.

In zahlreichen Fällen finden sich im selben Tumor jedoch Zellen beider Typen, wobei aber meist ein Zelltyp überwiegt. Somit kann man mit Recht dem alveolären Typ mit sphärisch, kugeligen Zellen einen faszikulären Melanom-Typ mit spindelförmig, dendritischen Zellen gegenüberstellen. Wenn Zellen beider Arten in gleichem Maße an der Tumorbildung beteiligt sind, spricht man vom gemischten oder kombinierten Typ. Diese Unterteilung wurde auch in der histo-

logischen Nomenklatur menschlicher Tumoren unternommen, die von der internationalen Union gegen den Krebs unter Vorsitz von HAMPERL ausgearbeitet worden ist und die die Tumoren des melaninbildenden Gewebes in folgender Weise einteilt:

I. Blauer Naevus
II. Pigment-Naevus oder gutartiges Melanom. Zu unterscheiden in
    1. Intradermaler P.-N.
    2. Komplexer P.-N.
    3. Intraepidermaler P.-N.
III. Papillärer Pigment-Naevus
IV. Bösartiges Melanom (Melanosarkom, Melanokarzinom). Zu unterscheiden in
    1. Epitheloidzelliges Melanom
    2. Spindelzelliges Melanom
    3. Kombinierter Melanom-Typ

Untersuchungen, die JAEGER in Zusammenarbeit mit v.ALBERTINI unternahm, ergaben eine deutliche Unterschiedlichkeit in der Malignität der einzelnen Melanomtypen. Folgende Tabelle war das Ergebnis:

Malignitätsgrad I schwach,
Melanom von faszikulärer Struktur.
Malignitätsgrad II stark,
Melanom von alveolärer Struktur.
Malignitätsgrad I - II unterschiedlich,
Melanom von gemischter Struktur.

Der höhere Malignitätsgrad des alveolären Typs mag mit den engeren Beziehungen, die dieser Typ mit den Kapillaren hat, zusammenhängen. Dadurch und durch die größere Auflockerung des Tumorgewebes wird eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung naturgemäß begünstigt.

4. Häufigkeit

Das Melanom gehört zu den ausgesprochen seltenen Tumoren. Auf 100 000 Personen der Bevölkerung entfallen nicht ganz 2 Melanome. Innerhalb des Krankengutes der Klinik macht es 3% der malignen Tumoren aus und unter den Hautgeschwülsten ist das Verhältnis Melanom zu gewöhnlichem Hautkrebs ungefähr 1 : 20 (MIESCHER).

In den Jahren 1944 - 1963 wurden aus dem Material der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Tübingen 80 Melanome festgestellt, von denen 70 erfaßt und, soweit möglich, nachuntersucht wurden. Und zwar fanden sich im ersten Jahrzehnt von 1944 - 1953

33 Melanome, darunter 13 Männer und 20 Frauen

und von 1954 - 1963

47 Melanome, darunter 24 Männer und 23 Frauen

ges.: 80 Melanome, 37 Männer 43 Frauen

Das entspricht einem Durchschnitt im ersten Jahrzehnt von 3 - 4 Fällen jährlich und von 4 - 5 Fällen im zweiten Jahrzehnt.

Das leichte Überwiegen der weiblichen Patienten ist bei der geringen Anzahl der Fälle statistisch nicht zu sichern. Nach einer Zusammenstellung der Erfahrungen der verschiedenen Autoren, ist es aber die Regel.

AIDAIR, Memorial-Hospital New York	73	Männer	145	Frauen
FARELL, Mayo-Klinik New York	125	"	140	"
HINTZE, Chir.-Univ.-Klinik Berlin	20	"	34	"
MIESCHER, Dermatolog.-Klinik Zürich	14	"	21	"
Chir.-Univ.-Klinik Tübingen	37	"	43	"

Die Beobachtung einer Zunahme der Melanome in den letzten zehn Jahren wurde auch von GARTMANN gemacht. Eventuell ist sie nur scheinbar und darauf zurück zu führen, daß sich in der Behandlung des Melanoms, das man früher als ein "noli me tangere" betrachtete, die therapeutischen Richtlinien grundsätzlich gewandelt haben.

5. Lebensalter

Das Melanom kann in jedem Lebensalter entstehen. Selbst bei Säuglingen sind neben dem juvenilen Melanom auch echte primäre Melanome nachgewiesen. Sie waren sowohl kongenital wie auch nach der Geburt entstanden. Ferner wurden Melanommetastasen beobachtet, die diaplazentar übertragen worden waren. (Nach HAMPERL ist anzunehmen, daß sich hier erst eine hämatogene Metastase im intervillösen Raum bildete, die dann beim Übergreifen auf die Zotten in den Blutkreislauf des Fötus einbrach.)

Die Gravidität kann verschlechternd auf ein primäres oder schon metastasierendes Melanom wirken. Es wurden zwei Fälle beobachtet:

1. A.I. geb. 18.9.1932
   Seit der Geburt hatte die Patientin ein Muttermal an der linken Mamma, das langsam bis auf fünfmarkstückgröße heranwuchs. 1954 während einer Schwangerschaft bemerkte die Patientin starke Größenzunahme bis auf Handtellergröße. In der Mitte bildete sich ein schwarzbraunes Zentrum.
   1956 am 7.2. kommt die Patientin mit einer Drüsenmetastase in der linken Axille zur Aufnahme. Die histologische Diagnose des Primärtumors ergibt ein Melanom. Sofortige Mammaablatio mit Ausräumung der Lymphdrüsen und Nachbestrahlung. Der Patientin geht es gut. Leichter Lymphstau des linken Armes, aber klinisch kein Anhalt für Metastasen.

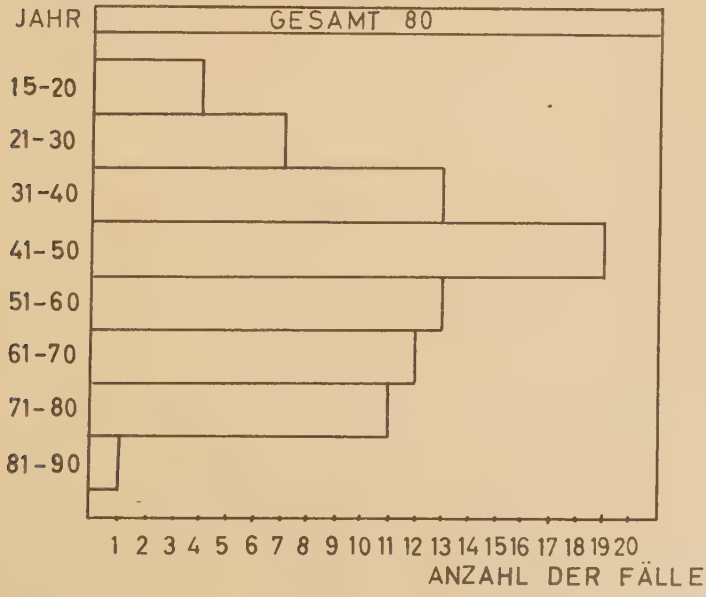
2. S.W. geb. 20.7.1933
   28.6.58 Die Patientin wird in gravidem Zustand von der Frauenklinik wegen Lähmungserscheinungen des linken Beines überwiesen. P.E. einer Metastase aus der Axille ergibt Melanom.
   1.9.1958 Hirnoperation. Melanommetastase im Gehirn.
   5.9.1958 Exitus letalis.
   Todesursache: Melanommetastase im Gehirn. Primärtumor unbekannt.

Es scheint, als ob auch beim Melanom die Sexualhormone, wie ja beim Mammakarzinom und beim Prostatakarzinom erwiesen, einen gewissen Einfluß auf die Tumorbildung haben.

Im Zusammenhang mit dieser Schwangerschaftsabhängigkeit wird von SCHUERMANN Zurückhaltung bei der Entfernung von Naevi während der Gravidität und ferner die Vermeidung oder sogar Unterbrechung - bei Melanom mit noch bestehender Metastasenfreiheit - einer weiteren Schwangerschaft empfohlen (HALTER).

Um festzustellen, ob bestimmte Lebensalter bevorzugt betroffen werden, wurde das Krankengut in Altersgruppen von je zehn Jahren unterteilt.

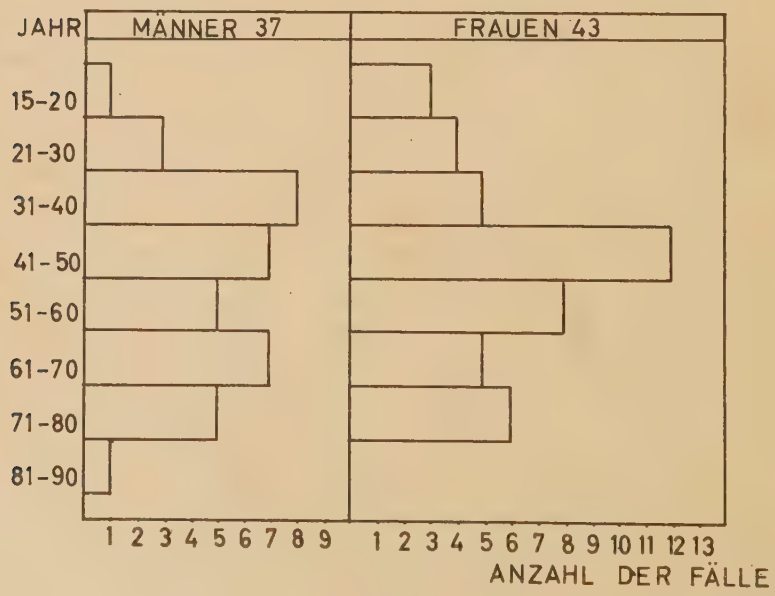
TABELLE I



Die Häufigkeit der Melanome in den einzelnen Altersgruppen nimmt wie die Tabelle I zeigt bis zum 40. Lebensjahr stetig zu, um dann nach einem Gipfelpunkt zwischen 40 - 50 allmählich wieder abzufallen. Kinder unter 15 Jahren befanden sich, außer einem Jungen von 2 1/2 Jahren mit einem juvenilen Melanom, nicht unter den Patienten. Das juvenile Melanom ist prognostisch wesentlich günstiger zu beurteilen als das Melanom im späteren Lebensalter und diesem keineswegs gleichzusetzen. Deshalb wurde es auch in obiger Tabelle nicht mit aufgenommen.

Die Verteilung der Melanome auf die beiden Geschlechter innerhalb der einzelnen Altersgruppen zeigt Tabelle II.

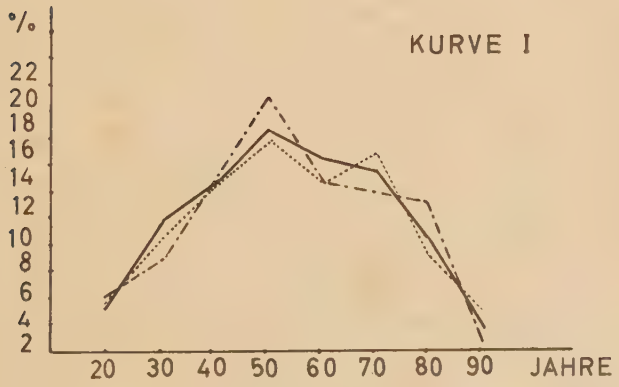
TABELLE II



Die Zahl der männlichen Patienten bleibt nach einem Anstieg bis zum 30. Lebensjahr von 30 - 70 Jahren relativ konstant. Bei den Frauen hingegen ist ein deutlicher Gipfel um das 40. - 50. Lebensjahr festzustellen. Auch hierin könnte man einen Beweis für die Einflußnahme der Sexualhormone auf das Melanom sehen, da in diesem Alter im allgemeinen die Geschlechtsfunktion der Frau erlischt.

Um die eigenen Ergebnisse zu untermauern, wurden die Erfahrungen aus anderen Ländern und die Ergebnisse GARTMANN's, der über ein sehr gut durchuntersuchtes Material verfügt, herangezogen (siehe nächste Seite).

Da diese Aufstellung recht unübersichtlich ist, wurden die Ergebnisse nocheinmal in Kurve I veranschaulicht.



KURVE I

——— (1) : Ergebnisse aus anderen Ländern
····· (2) : Ergebnisse GARTMANN's
-·-·- (3) : Eigene Ergebnisse

Trotz des geringen eigenen Zahlenmaterials stimmt der Kurvenverlauf weitgehend mit den Ergebnissen der anderen Autoren überein. Die Kurve zeigt deutlich in allen drei

Jahr	Männer			Frauen			Gesamt			Prozent		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
15 - 20	15	5	1	16	4	3	31	9	4	3,9	4,4	5,0
21 - 30	40	8	3	54	14	4	94	22	7	11,9	10,8	8,7
31 - 40	58	12	8	67	20	5	125	32	13	15,8	15,7	16,2
41 - 50	81	16	7	82	25	12	163	41	19	20,6	20,2	23,7
51 - 60	64	11	5	79	22	8	143	33	13	18,1	16,2	16,2
61 - 70	60	14	7	75	24	5	135	38	12	17,1	18,7	15,0
71 - 80	35	10	5	48	11	6	83	21	11	10,3	10,3	13,7
81 - 90	5	2	1	10	5	-	15	7	1	1,9	3,4	1,2
Gesamt	358	78	37	431	125	43	789	203	80			

(1) : Ergebnisse aus anderen Ländern
(2) : Ergebnisse GARTMANN's
(3) : Eigene Ergebnisse

Verläufen den Gipfelpunkt zwischen vierzig und fünfzig Jahren. Aber auch im siebten Lebensjahrzehnt scheint nocheinmal eine gewisse Häufung des Melanoms aufzutreten. Jedoch ist die Gefahr, an einem Melanom zu erkranken, vor dem zwanzigsten und nach dem achtzigsten Lebensjahr relativ gering.

6. Lokalisation

Die Melanome können an der gesamten Körperoberfläche auftreten. Selbst die Schleimhäute des Nasen-Rachenraumes können Sitz eines Melanoms sein. Ebenso treten sie auch im anorektalen Bereich auf. Es scheint aber, als würden bestimmte Körperregionen bevorzugt betroffen. Besonders häufig sind sie an der unteren Extremität und am Kopf lokalisiert. Das Auftreten von primären Melanomen der inneren Organe wird im allgemeinen abgelehnt, da sie sich bislang als Metastasen eines übersehenen Primärtumors erwiesen oder Absiedlungen eines früher entfernten und nicht als Melanom erkannten Tumors waren.

Die Lokalisationen sind im einzelnen:

Untere Extremität	25 (davon 2 Fuß und 7 Fußsohle)	31,2%
Rumpf	25 (davon 3 perianal und 2 anorektal)	31,2%
Kopf	15 (davon 3 Auge und 3 Ohrmuschel)	18,7%
Obere Extremität	10 (davon 3 Nagelbett)	12,5%
Genital	4 (davon 2 Penis und 2 Vulva)	5,0%
Insgesamt:	79	

Bei einem Patienten war der Primärtumor nicht feststellbar.

Zum Vergleich wurden wieder Ergebnisse anderer Autoren herangezogen.

	COOK		DECKNER		MIESCHER	
Untere Extremität	15	25,4% (11 Fußsohle)	6	16,6%	7	20,0% (5 Fußsohle)
Rumpf	10	16,9%	11	30,5%	4	11,4%
Kopf	32	54,2% (14 Auge)	16	44,5% (5 Auge)	24	68,2%
Obere Extremität	2	3,4%	3	8,3%	-	

In dieser Aufstellung tritt besonders deutlich die häufige Lokalisation von Melanomen am Kopf hervor. Die eigenen Ergebnisse zeigen mehr eine Bevorzugung des Rumpfes und der unteren Extremität. Auffallend ist auch die große Anzahl der Melanome der Fußsohle, auf die später noch eingegangen werden soll.

Das klinische Bild des Melanoms ist außerordentlich wechselnd. Vielfach weicht es von der üblichen Vorstellung des "schwarzen Tumor" ab. Das Melanom ist rund, oval, nierenförmig oder unregelmäßig geformt und sein Farbton reicht von rosa (bei amelanotischen Melanomen) über rot, blaurot, graublau, blau bis blauschwarz. Auch gelbrot, rotbraun, braun oder braunschwarz kann sein Aussehen sein. Selten ist es homogen gefärbt, eher fleckig oder gesprenkelt. Ein wichtiges Zeichen für die Diagnose Melanom bei rosa oder lividen Tumoren ist eine feine netz- oder geweihartige Zeichnung, die die Tumoroberfläche überzieht. Ebenso deutet ein grauer oder grauschwarzer Randstreifen auf einen melanotischen Tumor. Die Oberfläche ist zu Beginn meist glatt, wird später aber häufig verrukös oder ulceriert. Bei dieser Vielfalt von Erscheinungsbildern sind Fehldiagnosen durchaus erklärbar.

Ein positiver Ausfall der Melanin-Reaktion nach Thormählen im Harn kann nach bisherigen Erfahrungen erst erwartet werden, wenn Lebermetastasen vorliegen und wenn diese nicht amelanotisch sind. Auch die Strahlenmelanurie nach Melanombestrahlung (RODE) kann nur als Zufallsbefund bestätigt

werden (KORTING). Untersuchungen des MSH-Spiegel wie sie von SZODORAY unternommen wurden und diagnostische Versuche mit P 32 (BAUER und STEFFEN) gaben auch keine Sicherheit über das Bestehen eines Melanoms oder einer eventuell eingetretenen Metastasierung. Die Diagnose kann sich daher nur auf die Anamnese, den klinischen Aspekt und den histologischen Befund stützen.

Besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich der Diagnose ist den Lokalisationen periungual und subungual zu widmen. Das subunguale Melanom wurde schon für ein Panaritium oder ein subunguales Hämatom gehalten, das periunguale Melanom wäre differentialdiagnostisch gegen eine Paronychie abzugrenzen. Schwierigkeiten kann auch die Diagnose des Melanoms der Fußsohle bereiten. Da diese Melanome häufig amelanotisch sind, oder zumindest nur wenig Pigment enthalten, ist die richtige Diagnose besonders erschwert. So werden sie nicht selten als Schwielen, Clavi, Rißwunden oder Blutblasen angesehen, bis dann durch das Auftreten von regionalen Haut- oder Lymphmetastatsen die wahre Natur des Leidens zutage tritt. In Verkennung seines malignen, melanotischen Charakters wird es in einer für den Patienten oft verhängnisvollen Weise behandelt. So wurde ein amelanotisches Melanom vom Hausarzt als entzündeter Clavus angesehen und zwecks Eiterentlehrung mehrmals inzidiert. Daraufhin setzte starkes Größenwachstum ein. Trotz nun beginnender intensiver Röntgenbestrahlung nahmen die Beschwerden zu. Acht Monate nach der ersten Inzision verstarb der Patient durch Lungen- und Hirnmetastasen.

Unter anderem wurden anstelle eines Melanoms diagnostiziert oder umgekehrt solche Krankheiten für ein Melanom gehalten:

Pigmentnaevus	Lymphozytom
Blauer Naevus	Urticaria pigmentosa
Mongolenfleck	Mykosis fungiodes
Vulgäre Warze	Herpes zoster
Morbus Bowen	Lupus vulgaris
Pigmentiertes Basaliom	Lues III gummosa
Mammakarzinom	Tätowierung
Hämangiom	Fremdkörpereinsprengung
Trombosiertes Gefäß	Diabetische Gangrän
Kutanes Hämatom	Panaritium

7. Ausgangspunkt

Jede Art von Pigmentnaevi trägt die Gefahr der malignen Entartung in sich. Die Lentigigines, papulöse, verruköse wie auch Riesennaevi können der Ausgangspunkt eines Melanoms sein. Letztere zeigen bei ihrer Seltenheit eine besonders große Disposition zu früher bösartiger Umwandlung (MAGYAR, NAEGELI). Aber auch spontane Neubildung oder die Entstehung aus Brandnarben oder Lupus vulgaris ist möglich. Nach Untersuchungen von MIESCHER und SCHREUS sollen jedoch über 50% der Melanome im Naevus pigmentosus ihren Ursprung haben. GARTMANN dagegen sieht in der Melanosis circumskripta praeblastomatosa den Hauptentstehungsort. Nach seinen Untersuchungen boten von 231 Melanomen 164 Anzeichen für eine Entstehung aus einer Melanosis circumskripta praeblastomatosa, während nur 30 mal die Entwicklung innerhalb eines Naevuszellnaevus zu beobachten war.

Zur Entstehungsweise des Melanoms ist die Kenntnis seiner Praecanzerose wichtig. Die Melanosis circumskripta praeblastomatosa wurde erstmals von HUTCHONSON 1890 beschrieben und 1912 von DUBREUILH "La Melanose circonscrite précancereuse" benannt. Die Bezeichnung ist in neuester Zeit auf Vorschlag von SCHUERMANN in Melanosis circumskripta praeblastomatosa abgeändert worden, weil das Melanom heute nicht mehr als Karzinom angesehen werden kann.

Sie erscheint in höherem Alter meist an den Händen oder im Gesicht. Ebenso wie sie spontan auftreten kann, kann sie sich auch wieder zurückbilden. Das histologische Bild gleicht weitgehend dem des jungen, in der Entstehung begriffenen, intraepidermalen Naevus. Die Entwicklung des Melanoms aus der Melanosis circumskripta praeblastomatosa geht jedoch ohne die charakteristische Abtropfung und Bildung von Zellnestern vor sich.

Klinisch zeigt sie sich meist als grauer bis braunschwarzer Fleck, der sich recht unregelmäßig zu einem ungleich

verfärbten, netzartigem Herd von wechselnder Größe ausdehnt. Oft aber tritt die Melanosis praeblastomatosa aber nicht als das klassische Bild des "senile frekle" in Erscheinung, sondern beginnt als mehr oder minder scharf umschriebener Pigmentfleck, weshalb sie oft als Pigmentnaevus diagnostiziert wird. In einem Teil der Fälle wird also die Annahme, daß ein Melanom spontan oder durch traumatisch bedingte Entartung eines Naevus entstanden ist, falsch sein, sondern vielmehr eine Melanosis praeblastomatosa vorgelegen haben. Die Therapie besteht in Röntgenbestrahlung oder Exzision weit im Gesunden.

Obwohl eine genaue Aufstellung der Ausgangspunkte der Melanome wegen des vielfach nicht mehr ermittelbaren Ursprungs schwierig ist, wurde unter obigen Voraussetzungen das Material durchgegangen und eine Zusammenstellung versucht.

Ausgangssubstrat			Prozent
Naevuszellnaevus	Naevus seit Geburt (sog.Muttermal)	13	31,25
	Im späteren Leben entstandener Naevus	12	
Melanosis praeblastomatosa		18	22,5
Spontane Entstehung auf gesunder Haut		18	22,5
Unbekannter Ausgangspunkt		19	23,75
Gesamt		80	

Trotz der erwähnten Vorbehalte kann aus der Zusammenstellung ersehen werden, daß die Zahl der Melanome, die sich aus einem Pigmentnaevus entwickelten, nicht den hohen Prozentsatz der von MIESCHER und SCHREUS gemachten Erfahrungen erreicht. Aber auch die vorherrschende Stellung der Melanosis praeblastomatosa als Ausgangspunkt für die Melanomentwicklung kann, auch wenn man einige Fehldiagnosen voraussetzt, nicht bestätigt werden.

Ähnliche Ergebnisse zeigt auch eine Zusammenstellung von KORTING. Er fand, daß von 78 Melanomen 30 (38,4%) aus Naevuszellnaevi entstanden waren, 10 (12,8%) aus einer Melanosis praeblastomatosa, und 8 (10,3%) sogenannte spontane Melanome wanen. In 30 (38,4%) Fällen konnte das Ausgangssubstrat nicht ermittelt werden.

8. Therapie

Für die Behandlung des Melanoms kommen nur Methoden in Frage, die das Tumorgebiet möglichst wenig durch Quetschen und Zerren beanspruchen und den Tumor in mindestens 5 cm Umkreis umfassen.

Als ein Verfahren, das diese Forderungen optimal erfüllt, bietet sich die Strahlentherapie an. Schon lange aber ist die hohe Strahlenunempfindlichkeit der Melanozyten bekannt, und durch Untersuchungen von RHODE und KIMMIG sind die Zweifel an einem absoluten Wert der ausschließlichen Strahlenbehandlung des Melanoms nur verstärkt worden. Bei in-vitro-Bestrahlung von exstirpierten Melanomstücken hat RHODE noch nach 15000 r und beim Mäusemelanom noch nach 17500 r lebende Melanozyten feststellen können. Erst nach einer Bestrahlungsdosis von 20000 - 22500 r fand sich nur noch eine restliche Zellvitalität von 1%. Man muß bei der Bewertung dieser Ergebnisse aber bedenken, daß sich schwergeschädigte Melanozyten wohl nur unter den optimalen Bedingungen eines in-vitro-Milieus erholen (KNOTH). In diesem Zusammenhang wies KÄRCHER durch die Ferri-Ferricyanid-Reaktion nach - da nach 10-15000 r nur noch vereinzelt Melanozyten diese Reaktion zeigten - , daß es demnach doch zu einer recht beträchtlichen Devitalisierung bei diesen Strahlendosen kommt. Neben diesen Ergebnissen spricht auch die Beobachtung von Metastasierungen unmittelbar nach kaustischer Chaoul-Behandlung (GARTMANN, GRÜNEBERG) für eine Bevorzugung des kombinierten radiologisch-chirurgischen oder des rein chirurgischen Vorgehens. Ein weiterer

Punkt, der für die letzteren Behandlungsarten spricht, ist die Frage, in wieweit die Tumorzellen in der Lage sind, im Laufe einer längeren Strahlentherapie strahlenresistente Mutanten heranzubilden. Im Gegensatz zu den chirurgisch behandelten Fällen fehlt bei den Patienten, die einer reinen Strahlentherapie unterlagen, in manchen Fällen die histologische Bestätigung der klinischen Diagnose, so daß sich bei der Schwierigkeit dieser Diagnose in diesbezügliche Statistiken ein Fehler einschleicht, der eine reine Strahlenbehandlung als günstiger erscheinen läßt.

Wegen der hohen Strahlenresistenz des Melanoms bekommt das chirurgisch-therapeutische Vorgehen immer mehr Bedeutung. Besonders von den Amerikanern (PACK, Mc CLUNE, CHONOCKY u.a.), aber in letzter Zeit auch von DERRA, wird bei Lokalisation des Tumors an den Extremitäten empfohlen, das ganze Glied zu entfernen, und zwar den Arm unter Einschluß von Skapula und Klavikula und das Bein durch Exartikulation in der Hüfte. BOWERS schlägt sogar noch die Hemipelvektomie vor, um auch die Lymphknoten des kleinen Beckens mit ausräumen zu können. Bei diesem supraradikalen Vorgehen bleibt zu bedenken, ob die körperlichen und psychischen Folgen noch in einem rechten Verhältnis zum Erfolg stehen. Denn erfahrungsgemäß ist bei derartigen Metastasierungen die Aussicht auf Dauerheilung äußerst gering und mit großer Wahrscheinlichkeit nur eine kurze Lebensverlängerung zu erreichen.

So setzt sich beim primär chirurgischen Vorgehen mehr und mehr die block dissektion durch. Hierbei wird das Tumorgebiet weit im Gesunden mit den regionalen Lymphknoten und den dazugehörenden Lymphbahnen dreidimensional, d.h. möglichst unter Einschluß der Muskelfaszie, von proximal nach distal exstirpiert. Der Tumor sollte dabei so wenig wie möglich gedrückt oder gezerrt werden, um ein Ausschwämmen von Melanomzellen in die Lymph- oder Blutbahn zu vermeiden. GRÜNEBERG empfiehlt zur Fixation der Tumorzellen eine Vereisung des gesamten Gebietes mit CO_2-Schnee. Ferner scheint

eine sparsame Verwendung von Ligaturen und Klemmen und eine möglichst späte plastische Deckung von Vorteil zu sein (KORTING). In vielen Fällen wird sogar auf eine plastische Deckung verzichtet und der Heilung per secundam intentionem der Vorzug gegeben. Bei Stadium I unterbleibt eine Nachbestrahlung, um die Heilung nicht zu verzögern. KORTING hält eine prophylaktische Ausräumung der regionalen Lymphknoten beim Stadium I nicht für notwendig. Nach der Entfernung der Lymphknotenpakete beim Stadium II wird jedoch in jedem Falle eine anschließende Rö.-Tiefendurchstrahlung des Tumor- und regionalen Lymphdrüsengebietes durchgeführt (KORTING).

Eine weitere Methode, die die eingangs erwähnten Forderungen erfüllt, ist die Elektrokoagulation. Durch Verkochung wird das den Tumor umgebende Gewebe fixiert, wodurch die Loslösung und das Einbrechen wachstumfähiger Melanozyten in die Blutbahn verhindert wird. Als zweiter Akt kann dann das koagulierte Gewebe mit dem elektrischen Messer entfernt werden.

Nach Erfahrungen von BODE, GARTMANN, TAPPEINER u.a. weist keine der bisher angeführten Methoden eine klare Überlegenheit auf. Vielmehr erzielt jede von ihnen bei fachgerechter Indikation und Anwendung befriedigende Ergebnisse. Viel wichtiger aber als die Entscheidung, ob chirurgisches, radiologisches oder kombiniertes Vorgehen angezeigt ist, ist der Zeitpunkt der Behandlungsaufnahme.

Als weitere Therapieversuche sollen noch erwähnt werden: Hypophysektomie, Nebennierenrindenexstirpation, Kastration, Verabreichung von Tollwutvakzine, hochdosierte Kortikosteroide und letztlich die lokale Injektion von Cytostatika. Alle diese therapeutischen Maßnahmen zeigten jedoch nur wenig oder gar keine Erfolge.

Zusammenfassung der Richtlinien für das operative Vorgehen!

1. Für die Diagnostik gilt: Jeder melanotische Tumor der Haut, der wächst, juckt, schuppt, blutet oder näßt, gilt so lange als Melanom, bis histologisch der Gegenbeweis erbracht ist (VOLKSTÄDT).

2. Die Therapie ist rein chirurgisch, ohne Vor- oder Nachbestrahlung des Tumorgebietes und ohne prophylaktische Bestrahlung der regionalen Lymphdrüsen. Gründe hierfür sind erstens die Gefahr einer durch die Bestrahlungshyperämie begünstigten Metastasierung, zweitens können metastatisch befallene Lymphdrüsen, auch wenn sie klinisch unverdächtig sind, durch eine Bestrahlung nicht ausreichend geschädigt werden, (ROHDE und WISKEMANN) und drittens findet eine Fibrosierung der Lymphbahnen aufgrund der Strahleneinwirkung (BODE), wie GRÜNEBERG in histologischen Untersuchungen nachwies, nicht statt.

3. Therapeutisches Vorgehen bei Stadium I: Der Primärtumor wird dreidimensional (d.h. unter Einschluß der Muskelfaszie) ohne Rücksichtnahme auf anatomische Gebilde 5 cm im Gesunden totalexzidiert. Liegt er den regionalen Lymphdrüsen benachbart, werden diese in derselben Sitzung en bloc radikal ausgeräumt. Ist dies nicht möglich, wird die prophylaktische Ausräumung nach 4-6 Wochen angeschlossen. Das Intervall ist wichtig, um eventuell abgelösten Tumorzellen Zeit zu geben, in die regionalen Lymphdrüsen abzuwandern. Der entstandene Defekt wird, wenn nötig, plastisch gedeckt. Eine technische Modifizierung der Therapie des Stadium I wird von GRÜNEBERG angewandt, der zur Fixierung der Tumorzellen das Tumorgebiet mit flüssigem Stickstoff vereist und außerhalb der vereisten Gewebsplatte elektrisch exzidiert.

4. Therapeutisches Vorgehen bei Stadium II: Eine einfache Amputation genügt hier nicht. Bei der Lokalisation des Primärtumors an der unteren Extremität wird die Hemi-

pelvektomie durchgeführt, ist der Primärtumor an der oberen Extremität lokalisiert, erfolgt eine Schultergürtelablatio. Beim Sitz des Melanoms am Kopf werden die Lymphdrüsen des Halses radikal ausgeräumt (PACK, Mc CLUNE, CHONOCKY, BOWERS, DERRA, VOLKSTÄDT).

5. Stadium III gilt als incurabel.

Prognose

Metastasen bei Einsetzen einer Behandlung sind immer ein ernstes Zeichen für die Prognose. So ist bei einer Vielzahl der in die Behandlung eintretenden Patienten vor dem Beginn der Therapie das Schicksal schon entschieden. Auch die Cytostatika scheinen keine grundlegende Wandlung herbeiführen zu können.

Nach BODE werden drei für die Prognose bei Eintritt in eine Therapie ausschlaggebende Stadien unterschieden:
Stadium I: Primärtumor ohne klinisch nachweisbare Metastasen.
Stadium II: Primärtumor mit regionalen Lymphmetastasen.
Stadium III: Primärtumor mit hämatogenen Fernmetastasen.

Die Prognose in Abhängigkeit zum Krankheitsstadium zu Beginn der Behandlung ergibt, wenn man die verschiedenen Statistiken in dieser Weise aufschlüsselt, folgendes Bild:

	Aussicht auf Heilung haben
Stadium I	50 - 60%
Stadium II	10%
Stadium III	0%

Diese Aufschlüsselung wurde auch auf das vorhandene Material der Chirurgischen Klinik Tübingen übertragen:

	Anzahl	nicht geheilt	geheilt	Prozent
Stadium I	51	33	18	33,9
Stadium II	15	12	3	20,0
Stadium III	2	2	-	0,0
Gesamt	68	47	21	30,9

2 Patienten leben mit Metastasen.

Von den 18 geheilten Patienten, die im Stadium I in die Therapie eintraten, sind 8 noch innerhalb der 5-Jahresgrenze, von den 3 als geheilt bezeichneten Patienten, die im Stadium II in Behandlung kamen, haben 2 die 5-Jahresgrenze noch nicht überschritten, sodaß sich die Prozentzahlen noch zu Ungunsten der als geheilt bezeichneten Patienten verschieben können. Gerade beim Melanom ist hingegen die 5-jährige Rezidivfreiheit nicht als ein Zeichen einer Dauerheilung zu werten. Rezidive nach 1o, ja sogar 20-jähriger klinischer Gesundheit sind möglich. Nicht jeder Krebsträger muß mithin ein Krebskranker sein. Hierher gehören besonders die primären Melanome des Auges, die häufig erst nach 5 oder mehr Jahren metastasieren. Sie werden daher auch als relativ benigne angesehen. Ebenso zeigen die Melanome des Kopfes und der Extremitäten eine größere Heilungstendenz, als die des Rumpfes.

Um die Häufigkeit des Auftretens von Metastasen oder eines Lokalrezidivs nach Exzision eines Melanoms im Stadium I zu zeigen, ist eine weitere Zusammenstellung nötig. Die obige Tabelle gibt insofern kein genaues Bild davon, als unter der Rubrik Stadium I nur die Patienten erscheinen, die auch als klinisches Stadium I in die Behandlung der Universitätsklinik gelangten. Häufig war es jedoch so, daß der Hausarzt einen sich vergrößernden, juckenden oder nässenden Naevus exzidierte und erst beim Auftreten von Rezidiven oder Drüsenmetastasen der Patient in die Universitätsklinik überwiesen wurde. Zählt man diese Patienten ebenfalls zum Stadium I, so ergibt sich die Zahl 62.

Von diesen 62 Patienten wurden 7 ausschließlich bestrahlt. Bei 55 wurde das Melanom zum Teil mit Vorbestrahlung, mit Nachbestrahlung der reg. Lymphdrüsen oder überhaupt ohne Bestrahlung exzidiert.

Melanom i.Std.I nur bestrahlt	7
Metast.o.Rezid.bekamen	5

Melanom i.Std.I exzidiert	55	
Metast.o.Rezid.bekamen	37	67,3%
ohne Metast.o.Rezid.blieben	18	32,7%

Hieraus geht hervor, daß bei zwei Drittel der Patienten eine Rezidivierung oder eine für die Prognose so schwerwiegende Bildung von Metastasen nicht verhindert werden konnte. Dieses häufige Auftreten von Rezidiven und Metastasen ist sicher zu einem Teil auf die Unkenntnis der Malignität von wachsenden, nässenden oder blutenden Pigmentmälern zurückzuführen, die in weiten Kreisen der Bevölkerung und auch der praktizierenden Ärzte zu herrschen scheint. Anders sind die Manipulationen, die bisweilen vorgenommen werden, nicht erklärbar.

Die Prognose in Abhängigkeit zur Lokalisation zeigt folgende Tabelle:

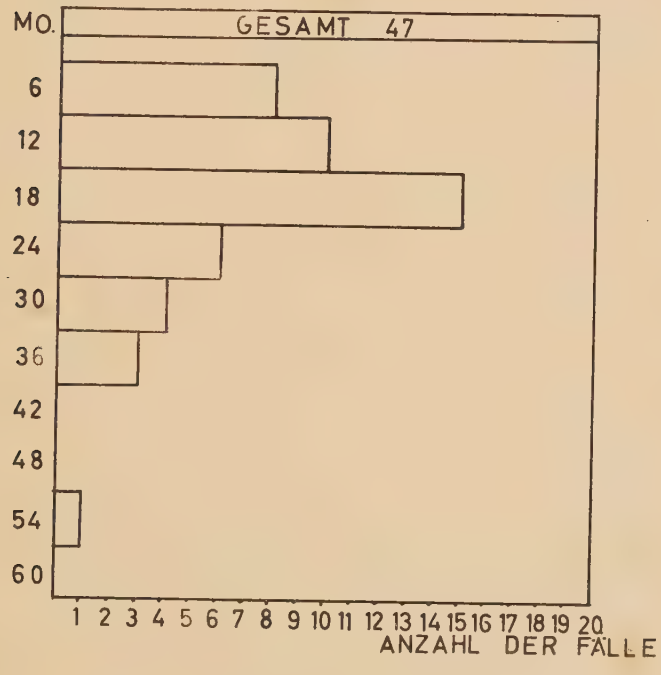
	Anzahl	Metastasen	geheilt	Prozent
Kopf	16	4	6	37,5
Arm	11	6	4	36,36
Bein	19	3	6	33,3
Rumpf	22	2	5	22,72
Gesamt	68	15	21	30,9

Die ernste Prognose für die Patienten mit der Lokalisation des Melanoms am Rumpf hängt sicherlich mit der nur selten möglichen radikalen Entfernung des gesamten Tumorgewebes mit den dazugehörenden regionalen Lymphdrüsen zusammen, was bei den Extremitäten durch eine Amputation häufiger gelingt.

Mit Recht gilt also das Melanom als eine der malignesten Neubildungen. Seine Bösartigkeit wird auf eine Organophilie der Melanozyten zurückgeführt, das heißt einer Fähigkeit der Tumorzellen, sich auf jeder Art von Gewebe anzusiedeln. Hämatogene Metastasen auf dem Perikard, dem Peritoneum, in Leber, Milz, Lunge, Magen und Gehirn gehören fast immer

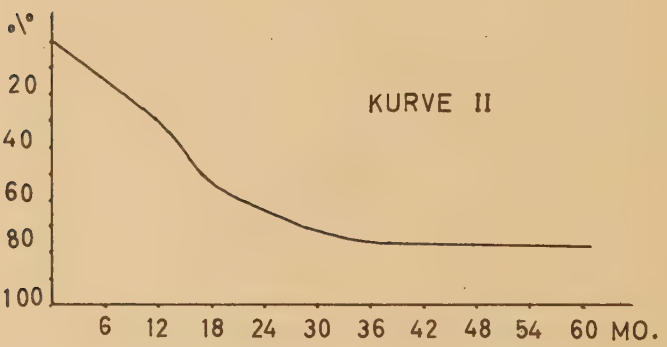
zu den üblichen Obduktionsbefunden am Melanom Verstorbener. Der Malignitätsgrad im Verhältnis zu anderen Karzinomen kann ermessen werden, wenn die Überlebenszeit der Patienten nach erstem ärztlichem Eingreifen ermittelt wird.

TABELLE III



Die Tabelle III zeigt die Überlebenszeiten aller 47 verstorbenen Patienten in Monaten bis zur 5-Jahresgrenze, während in Kurve II die Überlebenszeiten aller 70 zur Auswertung gelangten Patienten abzüglich derer, die die 5-Jahresgrenze noch nicht erreicht haben, zusammengefaßt wurden. Dies sind 10 Patienten, von denen 2 mit Metastasen leben. Aus beiden Zusammenstellungen wird deutlich die hohe Sterblichkeit innerhalb der ersten 18 Monate ersichtlich; und

schon nach drei Jahren sind 98% der verstorbenen und 72% der Gesamtzahl der Patienten ad Exitum gekommen. Schärfer kann das Schicksalhafte dieses Leidens wohl nicht hervortreten.



9. Bedeutung von einmaligen Traumen und rezidivierenden Mikrotraumen für die maligne Degeneration und Metastasierung

Zur Frage der malignen Entartung der Pigmentnaevi durch einmalige oder rezidivierende Traumen wurden die Anamnesen der 70 erfaßten Melanom-Patienten genau durchgegangen. Es kam besonders darauf an, zu ergründen, ob durch eine Traumatisation eine maligne Entartung ausgelöst oder eine schon vorhandene Degeneration durch ein zufälliges Trauma beschleunigt wurde. Man muß also streng zwischen einem traumatisierten Naevus pigmentosus quietus und einem traumatisierten Melanom unterscheiden. Beim Naevus pigmentosus wiederum muß das sogenannte Muttermal vom im späteren Leben

entstandenen Naevus abgegrenzt werden. Denn beim neu entstandenen Naevus kann aus in Kapitel 6 und 7 erwähnten Gründen nichts Genaues über die wahre Natur der Neubildung ausgesagt werden. Es mag sich um einen echten Naevus pigmentosus, eine beginnende Melanosis praeblastomatosa oder ein in der Entstehung begriffenes spontanes Melanom handeln. Makroskopisch können Fehldiagnosen nicht ausgeschlossen werden. Hier träfe letzterer Fall zu, nämlich eine Beschleunigung der degenerativen Vorgänge durch das Trauma. Beim Muttermal hingegen ist die Voraussetzung eines Naevus pigmentosus ersteinmal gegeben. Es wäre nur festzustellen, ob sich eine Entartung nicht schon vor der Traumatisation auf irgend eine Weise durch einsetzendes Wachstum, durch Entzündung, Nässen, Jucken, Abstoßen von Pigmentkörnern oder Ulzeration bemerkbar gemacht hat. Ist dies der Fall, so wäre das Trauma wiederum nicht auslösender sondern beschleunigender Faktor. Erst wenn jegliches Zeichen einer beginnenden malignen Entartung fehlt, kann von einem Trauma als auslösender Faktor einer bösartigen Entwicklung gesprochen werden.

Leider ist man bei der Untersuchung dieser Frage ganz auf die oft sehr ungenauen anamnestischen Angaben der Patienten angewiesen. Von den 70 erfaßten Patienten gaben 9 in der Anamnese ein Trauma an, bei 3 Patienten muß ein solches durch unqualifizierte Behandlungsarten (Ätzen, Abbinden, Inzidieren) durch den Hausarzt angenommen werden.

Sucht man nach Zeichen einer schon vorhandenen Degeneration zur Zeit des Traumas, so findet man in den Anamnesen von 9 Patienten Angaben, aus denen geschlossen werden kann, daß eine maligne Entartung bereits eingesetzt hatte. Nur 2 Patienten machen darüber keine Aussagen; bei einem Patienten scheint sich ein spontanes Melanom aus einer Verletzung des Nagelbettes entwickelt zu haben. 2 weitere Patienten trugen einen Naevus 5 beziehungsweise 10 Jahre am Kinn, wo er des öfteren beim Rasieren verletzt wurde. Auch hier kann nicht von einer Entartung des Naevus durch ein einmaliges Trauma

gesprochen werden, vielmehr mag die häufige Wiederholung der einzelnen Verletzungen zur bösartigen Entwicklung beigetragen haben. Besonders die Naevi des Fußes und der Fußsohle sind diesen rezidivierenden Mikrotraumen ausgesetzt, und die relative Häufigkeit der Melanome dieser Region scheint zu beweisen, daß ein Naevus des Fußes unter dem Einfluß einer rezidivierenden Mikrotraumatisation eher zur malignen Degeneration neigt als Naevi anderer Körperregionen, die diesem Einfluß nicht in diesem Maße unterliegen. Anhand des vorliegenden Materials erscheint eine Entwicklung eines Melanoms aus einem Naevus pigmentosus quietus durch einmalige Traumatisation unwahrscheinlich, wohl kann aber eine häufig wiederholte Setzung von Mikrotraumen während eines längeren Zeitabschnittes eine bösartige Degeneration fördern.

Ohne Zweifel wird aber die maligne Entartung und Metastasierung - einmal begonnen - durch die Traumatisation ungeheuer beschleunigt. Unter den Begriff des Traumas fällt hier unbedingt jegliche Art chirurgischen Eingreifens.

Zur Sicherung dieser Ergebnisse und zur Abklärung der Frage, welchen Einfluß ein chirurgischer Eingriff wie Exzision oder Exstirpation auf einen Naevus hat, wurden 38 Patienten (10 männliche, 28 weibliche) aus den Jahren 1943 - 1953 zusammengestellt, die teils stationär teils ambulant in der Klinik in Behandlung waren. 30 wurden erfaßt und soweit möglich nachuntersucht.

Stellt man das Lebensalter der einzelnen Patienten zur Zeit der Naevusexzision fest, so kommt deutlich die Tendenz zur Frühexzision zur Vermeidung der malignen Degeneration im späteren Leben zum Ausdruck. 27 Patienten (71,05%) waren unter 20 Jahre alt.

Vor allen Dingen scheinen aber auch kosmetische Gründe eine Indikation für die Entfernung eines Naevus zu bilden. Zum einen spräche das Überwiegen der weiblichen Patienten dafür, zum anderen aber die besonders häufige Lokalisation

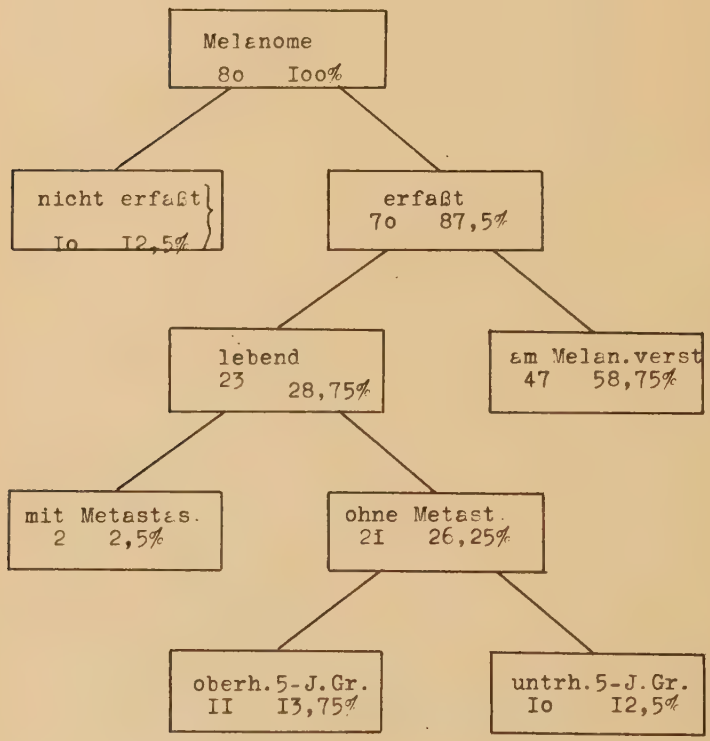
im Kopf- und Halsbereich. Die Lokalisationen sind im Einzelnen:

Kopf	16
Hals, Nacken	4
Rumpf	6
Arm	3
Bein	5
Mundschleimhaut	1
unbekannt	3
Gesamt	38

Die Therapie bestand in 33 Fällen in einer einfachen Exzision. 2 Patienten wurden nur bestrahlt, und in 2 weiteren Fällen wurde kombiniert radiologisch-chirurgisch vorgegangen. Bei einer Patientin wurde erfolglos die Rückbildung eines Riesennaevus der rechten Hand und des Handgelenks durch Vereisung versucht.

Von den 30 erfaßten Patienten sind 2 in der Zwischenzeit aus anderen Ursachen verstorben. Die Operationsnarben der übrigen waren durchweg frei von Infiltrationen und reaktionslos verheilt. Sie zeigten jedoch in 5 Fällen keine gute Heilungstendenz, sodaß die Operationswunden sekundär durch plastische Operationen (Tierschung, Verschiebeplastik, Rollappen) gedeckt werden mußten. Rezidive oder Metastasierungen wurden nicht beobachtet. Die Exzision eines ruhenden Naevus pigmentosus kann also in der Regel als gefahrlos gelten. Die eigentliche Gefahr liegt vielmehr darin, daß nicht genau geklärt werden kann, wann und warum ein ruhender Naevus beginnt zu entarten. Es muß daher anamnestisch unbedingt darauf geachtet werden, ob sich die anfangs erwähnten Zeichen einer beginnenden Degeneration finden lassen. Danach hat sich dann die Therapie zu richten. Einesfalls kann sie in der einfachen Exzision bestehen, anderenfalls müssen die in Kapitel 8 angeführten Methoden zur Anwendung kommen.

10. Zusammenfassung der Ergebnisse der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Tübingen



Naevi

38 10 Männer 28 Frauen

Therapie

rein chirurgisch	33
rein radiologisch	2
kombiniert	2
vereist	1
Gesamt	38
Weiter nicht erfaßbar	8
Anzahl	30
Aus anderen Ursachen verstorben	2
Ohne Rezidive und Metastasen leben	28

Zusammenfassung

1. Die histologischen und genetischen Beziehungen zwischen Pigmentnaevi und Melanom wurden dargelegt.
2. Das vorliegende Krankengut wurde nach Geschlecht, Lebensalter, Lokalisation und Ausgangssubstrat aufgeschlüsselt.
3. Die Ergebnisse wurden mit den Untersuchungen anderer Autoren verglichen und stimmen weitgehend mit ihnen überein.
4. Ein möglicher Einfluß von Sexualhormonen auf die maligne Degeneration wurde angedeutet.
5. Die verschiedenen Behandlungsmethoden wurden beschrieben, und die Richtlinien für ein operatives Vorgehen beim Stadium I und II zusammengestellt.
6. Die traumatische Entstehung eines Melanoms aus einem Naevus pigmentosus erscheint nach den vorliegenden Ergebnissen unwahrscheinlich, jedoch kann ein gewisser Einfluß von rezidivierenden Mikrotraumen auf die maligne Entartung nicht ausgeschlossen werden.

11. Literatur

Bauer, K.H. — Das Krebsproblem, Berlin, Springerverlag 1949

Bode, H.G. — Die Behandlung des Melanoms, Dermat.Wschr.144, 1064-1072

Davids, B. — Über die Entstehung des Melanosarkoms, Ztschr.f.Krebsforsch.59, 108

Dick, W. — Allgemeine Geschwulstlehre aus Hellner, Nissen, Vosschulte, Thieme-Verlag, Stuttgart 1962

Domanig, E. — Das Melanom aus Achtzehnte österr.Ärztetagung Wien 1964

Ewald und Schrudde — Pigmentnaevus, Naevuszellnaevus und malignes Melanom. Hippokr.35, 1, 1964

Garre, Stich, Bauer — Lehrbuch der Chirurgie, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958

Gartmann, H. — Zur Klinik und Therapie der Melanome, Med.W.1962, 573-583

" — Der Hautarzt, 13 (1962) 507

Grüneberg, Th. — Pigmentanomalien. Riecke, Bode, Korting. Lehrbuch der Haut- und Geschl.krhtn. Fischerverlag, Stuttgart

" — Die Ausschaltung des therapeutischen Risikos beim Melanozytoblastom durch ein neues Behandlungsverfahren. Aest.Med.10, 299-303

Grüneberg, Th. und Eggeling: Der Hautarzt, 12, 181 (1961)

Grüneberg, Th, W.May, W.Wohlrab: Dermat.Woch.schr.151 (1965) 1

Hamperl, H. — Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Springerverlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962

Hellriegel, W. — Diskussion zu Miescher

Hess, P. Therapie und Prognose des Melanoblastoms. Strahlentherapie 110, 413-419 (1959)

Jänisch, W. B.Schulze. Arch.f.klin.u.exp.Dermat. 217 (1963) 60

Kaiserling Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Jadasson, Springerverlag, Berlin 1933

Kärcher, K.H. Moderne Strahlenbehandlung der Melanome. Med.W. 1962, 583

Kalkoff, K.W. Dtsch.med.J.12, 415 (1961)

Kimmig, J. und B.Rhode: Derm.Wschr.148, 327 (1963)

Knoth, W. Derm.Wschr.141, 411 (1960)

Korting, G.W. Über Klinik und Therapie der Melanome. Derm.Wschr.144, 1068 (1961)

Korting, G.W. und W.J.Uhlmann: Derm.Wschr.122, 1149 (1950)

Krahl, P. Beobachtungen von Melanomerkrankungen an der H.N.O.-Klinik Heidelberg. Med.W. 1962, 585

Kresbach, H. Dermat.Woch.schr.23 (1965) 596

Kuske, H. Handbuch der Dermatologie und Venerologie. Gottron, Schönfeld, Thiemeverlag, Stuttgart 1960

Melnizky, F. Das Melanomalignom aus Achtzehnte österr.Ärztetagung Wien 1964

Miescher, G. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Jadasson, Springerverlag 1933

" Arch.Dermat.200, 215 (1955)

Niedermowe, W. Diskussion zu Miescher

Salamon, T. und H.Storck: Arch.klin.exp.Derm.216, 161 (1963)

Scholtz, W. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Jadasson, Springerverlag, Berlin 1933

Schreus, Th. Naevi und Melanom. Ztschr.f.Krebsforschung 64, 125

Schreus, Th. und Nennetschek, Th.: Elektronenmikroskopische Befunde an Melanomen. Derm.Wschr.143, 1, (1961)

Schreus, Th. Derm.Wschr.146, 401 (1962)

Schubert, G. Die Strahlenresistenz in Biologie und Medizin. Ztschr.f.Krebsforschung 60, 216

Schuermann, H. Pigmentierungen der Haut, Naevi und Melanome. Handbuch der Dermatologie und Vemerologie, Gottron, Schönfeld, Thiemeverlag, Stuttgart 1960

" Dtsch.med.Wschr.87, 1521 (1962)

Scolari, E.G. aus M.F.Hofmann: Bericht über die 45. Tagung der itali.Gesellsch.f. Dermat.u.Syphilogr. in Rom. Der Hautarzt, 15 (1964) 255

Strauss, G. Histochemische Untersuchungen des Morbus Paget der Vulva. Ztschr.f.Krebsforschung 61, 632

Szodoray, L. Über einzelne Probleme des Melanoms. Der Hautarzt, 13 (1962) 437

Tappeiner, S. Arch.Derm.200, 251 (1955)

Tappeiner, J. und L.Nosko: Der Krebsarzt, 15, 185 (1960)

Volkstädt, H. aus H.J.Heite: Bericht über das Symposion. Malignes Melanom. Der Hautarzt, 14 (1963) 555

L e b e n s l a u f

Am 16.12.1937 wurde ich, Helmut Krüger, als Sohn des Stadtrechtsrats Dr.jur. Hans Krüger und seiner Ehefrau Asta, geb. Döhler, in Hameln geboren. 1944 eingeschult wechselte ich 1949 auf das Schillergymnasium in Hameln über und durchlief den altsprachlich-humanistischen Zweig der Schule bis zum Abitur am 8. März 1958. Vom Mai 1958 bis zum April 1959 leistete ich meinen Wehrdienst bei der Artillerie ab. Am 1. Mai 1959 begann ich mit dem Medizinstudium in Tübingen. Nachdem ich am 6. April 1960 das Vorphysikum und am 6. April 1962 das Physikum bestanden hatte, setzte ich mein Studium für jeweils ein Semester in Bonn bzw. Wien fort. Ab Mai 1963 war ich wieder in Tübingen immatrikuliert, wo ich dann am 19. Juli 1965 das Staatsexamen ablegte. Seit dem 1. Oktober 1965 bin ich auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Ebingen beschäftigt.

Foto-Druck: Frau Elly HUTH, Tübingen